Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München.
Stellvertretender Leiter: Prof. Dr. Aug. Poehlmann.

Trockenblutprobe auf Lues

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Sticht
aus Regensburg

1937

Pilger-Druckerei G. m. b. H., Speyer a. Rh.

Dekan: Prof. Dr. Heinz Kürten.

*

Referent: Prof. Dr. August Poehlmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Um eine Krankheit wirksam angreifen zu können, ist es notwendig, daß man sie frühzeitig erkennt. Es gilt dies in ganz besonderem Maße für die Syphilis, die ja seit der Entdeckung des Salvarsans in ihren Frühstadien vollkommen ausgeheilt und auch in ihren Spätformen eingedämmt bezw. zum Stillstand gebracht werden kann.

Die alten Ärzte konnten diese Krankheit erst feststellen, wenn sie im Körper bereits manifestiert war, d. h. wenn sie die typischen klinischen Erscheinungen bot, wie wir sie vom Primäraffekt, den Exanthemen, Pusteln und inneren Organschäden her kennen.

Ein wesentlicher Fortschritt war hier der Nachweis dieser Krankheit aus dem Blute, konnte man sie doch damit zu einer Zeit aufspüren, in der sie noch keinen bestimmten Gewebsbezirk befallen hatte. Setzte man sofort nach der Erkennung die Bekämpfung ein, so war das Schicksal der Syphilis in diesem Organismus besiegelt.

Nicht minder wertvoll, jedoch leider für den Arzt nicht immer möglich, war der direkte Nachweis der Spirochaete pallida im Tuschepräparat, nach der Dunkelfeld-Methode oder färberisch im Azur-Eosin-Farbengemisch nach Giemsa.

Man unterscheidet nun bei der Diagnose der Syphilis aus dem Blute:

1. Den Nachweis im Blutserum.

Es ist hierüber im Weltschrifttum so viel berichtet, daß es sich erübrigt, im Rahmen dieser Arbeit darauf zurückzukommen. Erwähnt seien als die klassischen Seroreaktionen nur die Wassermann-Reaktion, die Sachs-Georgi-Reaktion, die Meinicke-Trübungs- und Klärungsreaktion, die Kahn-Reaktion und die Müller-Ballungsreaktion.

2. Den Nachweis im Blut schlechthin.

Hierüber soll in dieser Dissertation berichtet werden. Der Erfinder dieser Reaktion ist der spanische Serologe C h e d i a k (1932).

In Deutschland zum erstenmal angewandt und weiter ausgebaut wurde sie von Oberarzt am Kölner Hygienischen Institut, Herrn Dr. Peter Dahr, der sie auch als „Trockenblutprobe auf Lues" bezeichnete (1933).

Die Technik der von Chediak angegebenen Mikroprobe auf Lues, bei der ein an einem Objektträger angetrockneter Tropfen Blut unter Verwendung des Extraktes für die Meinicke-Klärungs-Reaktion (M.K.R.) untersucht wird, ist in der Modifikation nach Dahr die folgende: Für die Probe genügt ein Tropfen Blut, den man durch Einstich in das Ohrläppchen oder in die Fingerbeere gewinnt und auf einem entfetteten Objektträger auffängt. Durch Verrühren mit der Ecke eines anderen Objektträgers oder einer ausgeglühten Platinöse (etwa 20—30 Sekunden lang) wird das Blut defibriniert und etwas ausgebreitet, damit es schneller antrocknet. Auf den angetrockneten Tropfen Blut bringt man 0,03 ccm einer 3,5%igen Kochsalzlösung, die nicht jedesmal frisch zubereitet werden braucht. Durch Verrühren mit der Platinöse löst man den angetrockneten Tropfen Blut in der Kochsalzlösung und schiebt die lackfarben gewordene Flüssigkeit durch Abstreichen in einen etwa 1—2 cm Durchmesser besitzenden Paraffinring auf einen anderen Objektträger. Man zieht den Paraffinring, der das Reaktionsgemisch vor dem Auseinanderlaufen schützen soll, am besten mit einer Topfpipette. Es empfiehlt sich, dem erhitzten Paraffin etwas Xylol zuzusetzen, damit es in der Pipette nicht so schnell fest wird. Statt des Paraffins kann man auch Ceresin benutzen, ebenfalls eine wachsartige Substanz, die beim Erwärmen flüssig wird. Man spart in diesem Falle auch die Xylolzugabe. Solche präparierte Objektträger lassen sich nach sorgfältiger Reinigung mit kaltem Wasser später immer wieder benutzen. Zu der Blutlösung fügt man nun 0,03 ccm einer Verdünnung von Extrakt für die Meinicke-Klärungs-Reaktion II (MKR II). Die Verdünnung geschieht ebenfalls wie das Auflösen des Blutes mit 3,5%iger Kochsalzlösung in dem Verhältnis 1 : 10, d. h. 10 Teile 3,5%iger NaCl-Lösung + 1 Teil Extrakt. Genau wie der bei Serumuntersuchung mit MKR II werden Extrakt- und Verdünnungsflüssigkeit im Wasserbad von 56° zunächst 8 Mi-

nuten lang getrennt erwärmt und dann gemischt. Die Extraktverdünnung bleibt noch genau 2 Minuten im Wasserbad und ist dann gebrauchsfertig. Nach Beschickung mit der Extraktverdünnung wird der Objektträger 3 Minuten lang im Schüttelapparat geschüttelt. Nach ca. einstündigem Aufenthalt in einer feuchten Kammer, bei Zimmerwärme, wird die Reaktion abgelesen. Zweckmäßigerweise liest man nach einer Stunde erneut ab. Die Ergebnisse werden dadurch verschärft.

Bei negativen Proben zeigt das Mikroskop (Vergr. 50) eine ganz feine braune bis rötliche Körnelung (s. Bild 1). Bei Erschütterung des Objektträgers bewegen sich die Körnchen wie fließender feinster Sand durch das Gesichtsfeld. Bei positiven Reaktionen (Bild 2) sieht man in der rotbraunen Flüssigkeit unregelmäßig große schwarze Flocken und Schollen. Gewöhnlich sieht man bei positivem wie bei negativem Ausfall in dem Reaktionsgemisch von den spezifisch schwarzen Präzipitaten leicht zu unterscheidende braune Gebilde herumschwimmen; es sind dies Fibringerinnsel, die durch nicht genügendes Defibrinieren des Blutes entstanden sind. Ihr Vorhandensein stört höchstens etwas das Blickfeld, ist aber sonst bedeutungslos. Es empfiehlt sich, bei jeder Untersuchungsreihe die Blutprobe eines sicher negativen Falles als Kontrolle mitzumachen.

Nach D a h r sind die bei positivem Ausfall der TBR entstandenen Flocken Präzipitate, die durch das Zusammenwirken des das Antigen darstellenden Extraktes mit den im Serum und damit auch im Gesamtblut des Luikers vorhandenen Lipoidantikörpern zustande kommen. Sie sind identisch mit den bei den Meinicke-Reaktionen entstehenden Ausfällungen, wie man sie in ähnlicher Weise z. B. bei der mikroskopischen Ablesung der MKR II sieht.

Statt der von C h e d i a k angegebenen Menge von 0,015 ccm der zum Auflösen des Bluttropfens benutzten NaCl-Lösung gebrauchte ich nach der Angabe von D a h r 0,03 ccm; mit der etwas größeren Flüssigkeitsmenge arbeitet man leichter, zumal ja beim Versuchsgang ein Teil der Blutlösung durch Haftenbleiben verloren geht.

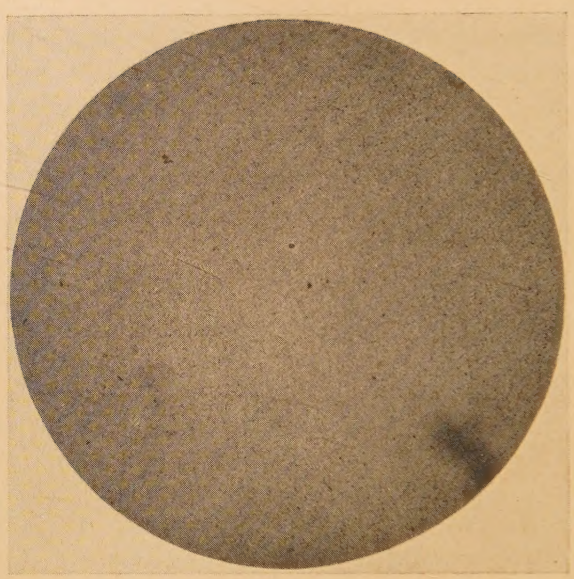

Bild 1: Tbr. neg.

Chediak empfahl als Extrakt den Originalextrakt für die MKR I. Bei den nachfolgenden Versuchen gebrauchte ich nur den Original-Standard-Extrakt für die MKR II, ebenfalls nach Angabe von Dahr. Während man bei Verwendung des MKR I - Extraktes zum Auflösen des Blutes wie zur Extraktverbindung 3,5%ige NaCl-Lösung mit Zusatz von 0,03% Soda benötigt, wobei die Soda-Kochsalzlösung noch jedesmal frisch bereitet werden muß, genügt bei der Untersuchung mit dem MKR II-Extrakt eine 3,5%ige NaCl-Lösung ohne Sodazusatz. Auch braucht diese NaCl-Lösung nicht jedesmal zubereitet zu sein. Die Verwendung des MKR II - Extraktes erhöht nach Dahr die Zuverlässigkeit der Probe.

Es empfiehlt sich, Kochsalzlösung wie Extraktflüssigkeit in Flaschen mit Glasstöpsel oder mit Staniol umwickelten Korkstöpseln aufzubewahren, da Papierstopfen leicht fasern und so nachher das Blickfeld stören.

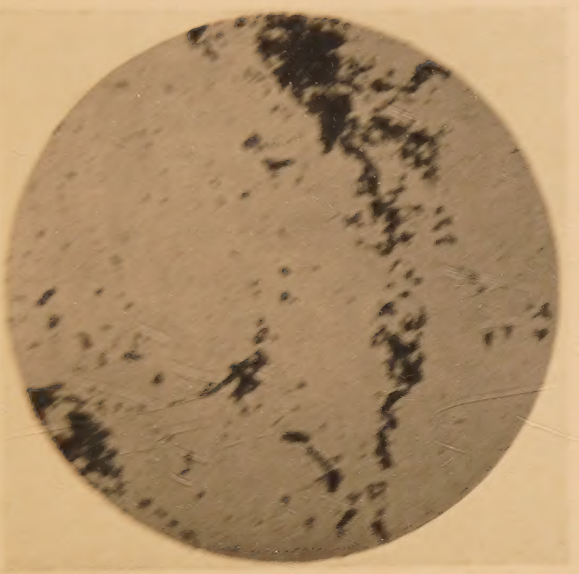

Bild 2: Tbr. pos.

Die 3,5%ige NaCl-Lösung bereitet man sich am besten aus einer 17%igen Kochsalz-Stammlösung, die sehr lange haltbar ist, indem man zu 35 ccm Kochsalzstammlösung 65 ccm Aqua dest. gibt.

Hat man kein genau eingestelltes Wasserbad zur Verfügung, so füllt man Wasser von ca. 65° in einen beliebigen Topf, stellt die Reagenzröhrchen, die die Kochsalzlösung und Extraktflüssigkeit getrennt enthalten, in ein kleines Gestell und gibt dies in das Wasserbad, das man der natürlichen Abkühlung überläßt, bis das Thermometer in einem beigegebenen Kontrollröhrchen die richtige Temperatur von 55—56° anzeigt.

Als feuchte Kammer benutzte ich eine ziemlich große Glasschale, deren Boden, Wand und oberen Rand ich mit Filtrierpapier auslege, mit lauwarmem Wasser befeuchtete und mit einer Glasplatte überdeckte. Diese „Feuchte Kammer" kann nun leicht geschüttelt

werden, da ja die eingelegten Objektträger am feuchten Filtrierpapier gut haften und nicht verrutschen. Es empfiehlt sich auch, mit der Hand zu schütteln, da in den Schüttelapparaten die Blutflüssigkeit meist über den Wachsring hinaus verschüttet wird.

Als Vergleichsreaktion zur TBR liefen bei meinen Versuchen die WaR., die Sachs-Georgi und Müller-Ballungsreaktion sowie die Meinicke-Trübungsreaktion.

Bevor ich nun meine eigenen Ergebnisse zahlenmäßig und tabellarisch anführe, möchte ich kurz die Resultate erörtern, welche Dahr, Schwalm und Leipner fanden, die auf demselben Gebiet arbeiteten.

Nach P. Dahr:

Lues verdächtig.

Sero neg.	207	TBR neg.	205
		TBR pos.	2
Sero pos.	21	TBR pos.	20
		TBR neg.	1.

Sichere Luesfälle.

Lues I = 21	Sero pos.	11	TBR pos.	11
			TBR neg.	0
	Sero neg.	10	TBR neg.	7
			TBR pos.	3
Lues II = 31	Sero pos.	31	TBR pos.	31
Lues latens = 706	Sero neg.	346	TBR neg.	308
			TBR pos.	38
	Sero pos.	360	TBR pos.	324
			TBR neg.	36
Lues cong. = 14	Sero pos.	10	TBR pos.	10
	Sero neg.	4	TBR neg.	4

Nach H. Schwalm:

Schwangere und Wöchnerinnen: 344 Fälle.
neg. 331
pos. 6 (sämtlich klin. und serol. Lues).
fraglich 7 (bei Wiederholung 4 neg.; 3 fragl. WaR 0).
gynaekolog. (151) und sonstige (36) = 187 Fälle.
neg. 175
pos. 17. (davon 14 klin. und serol. Lues).
fraglich 5 (diese bei Wiederholung negativ).

Nach S. Leipner:

Tabelle I. Sie umfaßt 46 Fälle, die klin. und serol. eine Lues hatten:

	WaR	MFR	MKR	TBR
+++	25	29	33	29
++	4	5	3	6
+	3	1	0	2
±	0	0	4	1
—	14	11	6	8

Tabelle II. 37 Fälle.

	WaR	MFR	MKR	TBR
+++	25	29	33	29
++	4	5	3	6
+	3	1	0	2
±	0	0	1	0
—	5	2	0	0

Es folgen nun meine eigenen Ergebnisse, die sich auf 1126 Versuche erstrecken.

Die Versuche stellte ich an:

in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik München, stellvertr. Leiter: Prof. Dr. A. Poehlmann,

in der Psychiatrischen- und Nervenklinik München, Leiter: Prof. Dr. Bumke,

in der Heilanstalt Donaustauf, Leiter: Direktor Dr. Nicol,

in der Fürsorgestelle der Stadt Regensburg, Leiter: Dr. Jüttner.

Die 1126 Proben verteilen sich sowohl auf Fälle, die weder klinisch, anamnestisch noch serologisch Anhaltspunkte für das Bestehen von Lues boten als auch auf sichere Luesfälle.

Die sicheren Luesfälle gliederte ich in solche von Primäraffekten, Lues II (Exantheme, Papeln u. dgl.), Lues latens, Lues kongenita, Paralyse und Tabes.

Bei 693 sicheren luesfreien Fällen ergab die Untersuchung des Armvenenblutes nach Wa. u. s. w. 693 mal einen negativen Befund. Die TBR ergab 689 neg. Ergebnisse, während sie 4 mal positiv reagierte. Die TBR stimmt hier in 99 % mit den üblichen serologischen Reaktionen überein.

Bei 13 Primäraffekten war die Dunkelfeldprobe 13 mal positiv; die TBR war 11 mal positiv und versagte nur 2 mal, während die Seroreaktionen nur 4 mal positiv waren, also 9 mal versagten. Die TBR kam hier der Diagnose auf 85 % heran, die Seroreaktionen nur auf 30 %.

Bei 48 Fällen mit Lues II (Exantheme, Papeln u. dergl.) waren 48mal seropositive und 48mal TBR-positive Befunde zu beobachten. Die TBR reagierte also hier in 100 % mit den Seroreaktionen.

Von 306 Fällen mit Lues latens reagierten seropos. 232 Fälle, seroneg. 74 Fälle, die TBR war dagegen 237 mal pos. und 69 mal negativ. Sie übertraf also hier die Seroreaktionen, zeigte also eine größere Reichweite. Diese 306 Fälle standen sämtlich in Behandlung. Während also durch die Salvarsanwirkung die Seroreaktionen nur

mehr schwach reagierten (Müller-Ballung in 5 Fällen schwach pos.), war in diesen Fällen die TBR immer noch deutlich positiv.

Von 26 Fällen mit Lues kongenita war das Armvenenblut 25 mal positiv, ebenso die TBR, also völlige Übereinstimmung mit der Seroreaktion.

Von 25 Fällen mit Paralyse war die Seroprobe 24 mal pos. und 1 mal neg. Dieselben Ergebnisse erzielte die TBR.

Von 15 Fällen Tabes waren seropos. 15, ebenfalls 15 von TBR, demnach hier wiederum Gleichwertigkeit beider Reaktionen.

Tabellarische Zusammenstellung:

1. Keine klinischen und anamnestischen Anhaltspunkte für Lues:

693 Fälle, davon:	Sero neg. 693;	Sero pos. 0;
	TBR neg. 689;	TBR pos. 4;

2. Primäraffekte:

13 Fälle, davon:	Sero pos. 4;	Sero neg. 9;
	TBR pos. 11;	TBR neg. 2;
	Dunkelfeld pos. 13;	

3. Lues II:

48 Fälle, davon:	Sero neg. 0;	Sero pos. 48;
	TBR neg. 0;	TBR pos. 48;

4. Lues latens:

306 Fälle, davon:	Sero pos. 232;	Sero neg. 74;
	TBR pos. 237;	TBR neg. 69;

5. Lues kongenita:

26 Fälle, davon:	Sero pos. 25;	Sero neg. 1;
	TBR pos. 25;	TBR neg. 1.

6. Paralyse:

25 Fälle, davon:	Sero pos. 24;	Sero neg. 1;
	TBR pos. 24;	TBR neg. 1.

7. Tabes:

15 Fälle, davon:	Sero pos.	15;	Sero neg.	0;
	TBR pos.	15;	TBR neg.	0.

Insgesamt: 1126 Versuche.

Beim Vergleich der Resultate von Dahr, Schwalm und Leipner mit denen in dieser Arbeit ist, abgesehen von einigen kleinen Abweichungen, eine überraschende Übereinstimmung festzustellen, was zweifellos auf die große Exaktheit dieser Reaktion schließen läßt. Schwalm untersuchte 344 Schwangere alle Monate, Gebärende und Wöchnerinnen, ich selbst stellte Versuche an vielen Tuberkulösen (leichtere produktive und schwerste exudative Formen) an und nirgends zeigten sich störende positive Ausschläge: Die TBR reagierte negativ, wenn der Patient eben luesfrei war.

Zusammenfassung:

a) Im Frühstadium der Lues ist die TBR sämtlichen Seroreaktionen überlegen, kommt aber an die exakte klinische Diagnose (Dunkelfeld 13 mal pos. und TBR nur 11 mal pos.) auch nur auf 85 % heran.

b) Bei behandelter Lues zeigt die TBR mehr positive Resultate als die Sero-Reaktionen. Andererseits aber fielen einzelne Proben negativ aus, wo sämtliche Serumreaktionen deutlich positiv waren.

c) Bei frischer Lues II ist die TBR den Seroreaktionen gleichwertig.

d) Bei Lues kongenita, Paralyse und Tabes waren TBR und Seroreaktion einander gleichwertig.

Im großen und ganzen stimmt also die TBR mit den üblichen Seroreaktionen überein, kann aber die mit mehreren Reaktionen durchgeführte serologische Untersuchung nicht ersetzen, da sie, wie die Tabelle zeigt, an die wirkliche Diagnose nur auf 85—90 % herankommt.

Was die Reaktion jedoch wertvoll macht, sind bei großer Genauigkeit die Schnelligkeit ihrer Ausführung und die billigen Gestehungskosten, was im ambulatorischen Betrieb von Bedeutung ist. In die Klinik will sich die TBR nicht eindrängen, im Ambulatorium aber und für den Praktiker ist sie ein wertvolles Hilfsmittel, denn in 99 % der Fälle zeigte die TBR bei luesfreiem Blut auch einen negativen Befund.

Zum Schluß meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. August Poehlmann für die liebenswürdige Überlassung des Themas zu danken.

Literatur:

Dahr:	Dtsch. med. Wschr. 1934, Nr. 3, S. 94—96.
„	Münchn. med. Wschr. 1934, Nr. 45, S. 1723.
„	Med. Welt, 1936, H. 8.
Schwalm:	Mon.-Schr. f. Geb.-H. 1935, S. 100, 311.
Leipner:	Dermat. Zschr. 1935, Bd. 71, S. 247.
Morschhäuser:	Vortrag auf dem 9. Intern. Kongreß f. Dermatologie und Syphilis in Budapest. Med. Welt, 1935, S. 1818.

Lebenslauf.

Ich bin am 10. Februar 1910 zu Regensburg geboren als Sohn des damaligen Postsekretärs Hans Sticht und dessen Ehegattin Maria geb. Wilms. Nach 5 Volksschulklassen besuchte ich die Oberrealschule Regensburg, an der ich am 21. Februar 1931 das Abitur bestand. Am 1. Mai 1931 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, der ich 11 Semester hindurch bis zur Ablegung des medizinischen Staatsexamens im Herbst 1936 angehörte.

PILGER
DRUCK